

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg

Direktor: Professor Dr.med. Schwaiger

Knochenmarkfunktionsprüfung nach Moeschlin am Menschen unter der Einwirkung von Macrodex 6%

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Doktorgrades in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät der Philipps-Universität
zu Marburg a. d. Lahn

vorgelegt von

Ekkehard Craney

aus Dresden

Marburg 1968

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg

Direktor: Professor Dr.med. Schwaiger

Knochenmarkfunktionsprüfung nach Moeschlin am Menschen unter der Einwirkung von Macrodex 6%



Inauguraldissertation

zur Erlangung des Doktorgrades in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät der Philipps-Universität
zu Marburg a. d. Lahn

vorgelegt von

Ekkehard Craney

aus Dresden

Marburg 1968



Angenommen von der Medizinischen Fakultät
am 30. April 1968

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. med. Siegert

Referent: Prof. Dr. med. Streicher

Correferent: Prof. Dr. med. Schwaiger



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554425_0020

Inhaltsverzeichnis:

	Seite
Einleitung	1
I. Beziehungen zwischen den blutbildenden Organen, dem ZNS und dem peripheren Blut	2
a) splenogene Markhemmung	2
b) vegetative Regulationszentren und peripheres Blutbild	4
c) das weiße Blutbild nach verschiedenen Reizstoffen	6
II. Eigene Versuche	8
a) Fragestellung	8
b) Versuchsverlauf und Versuchsbeschreibung	9
c) Diskussion	23
III. Zusammenfassung	29
Literatur	31
Lebenslauf	33
Verzeichnis meiner akademischen Lehrer	34

E i n l e i t u n g .

Beim gesunden Menschen bleibt die Zahl der weißen Blutkörperchen im Laufe des Lebens fast konstant. Nur beim Neugeborenen findet sich in den ersten Lebensmonaten eine Leukocytenzahlerhöhung, die allerdings bald auf Werte abfällt, die wir später bei Erwachsenen registrieren. Das geschieht etwa nach 6 Lebensmonaten. Von Heilmeyer wird die normale Schwankungsbreite der Zahl der Leukocyten mit etwa 5000 bis 10000 pro cmm Blut angegeben. Anlässlich verschiedenster Erkrankungen kommt es aber zu Erhöhungen oder Abfall der Anzahl der weißen Blutkörperchen, so findet man z. B. eine excessive Leukocytose bei myeloischen Leukämien und bei infektiösen Erkrankungen oder Leukopenien bei Erkrankungen, die mit Vergrößerung der Milz einhergehen wie dem Typhus abdominalis.

Aber nicht nur Erkrankungen verschiedenster Art führen zu Veränderungen in der Zahl und Zusammensetzung des weißen Blutbildes, sondern auch in der Schwangerschaft, während der Verdauung und bei Ermüdungserscheinungen treten physiologischerweise Leukocytosen auf (Heilmeyer und Grinzberg).

Erhöhung der Leukocytenzahlen ist nach Hoff eine unspezifische Reaktion auf verschiedene Reize.

Welche Beziehungen zwischen den Regelzentren des Organismus und der Zusammensetzung und Zahl des weißen Blutbildes bestehen nun? Auf welchen verschiedenen Wegen kann die Leukocytenbewegung beeinflusst werden?

Zunächst lassen sich Beziehungen zwischen Milz und peripherem Blut herstellen, sodann kennen wir auf Grund verschiedener Versuche Wechselwirkungen zwischen vegetativen Regulationszentren im Zwischenhirn und kreisendem Blutkörperchen und nicht zuletzt sind Wirkungen von Reizstoffen auf Veränderungen des weißen Blutbildes bekannt.

I. Beziehungen zwischen den
blutbildenden Organen, dem
ZNS und dem peripheren Blut.

a) Splenogene Markhemmung.

Es ist bekannt, daß die Milz an der Regulation des Blutbildes beteiligt ist, und zwar nicht nur die Leukocytenbewegung beeinflusst, sondern auch auf die gesamte Haemopoese des Knochenmarks steuernde Wirkung ausübt. Nach BEER und KOMIYA wirkt die Milz dahingehend auf das weiße Blutbild, daß sie nach Empfang zentralnervöser Reize sogenannte Poetine ausschüttet, die entweder hemmenden oder fördernden Einfluß auf die Haemopoese haben. Ohne Zweifel steht aber die restlose Aufklärung der Milzfunktion in Zusammenhang mit der Blutbildung noch aus. Festzustehen scheint lediglich, daß die Milz eine Hemmwirkung auf das Knochenmark ausübt, denn man konnte an Hand einiger mit Splenomegalie einhergehender Krankheitsbilder feststellen, daß die vergrößerten Milzen eine Knochenmarksdepression ausüben.

Diese splenogene Markhemmung bezieht sich entweder auf einzelne Komponenten der Blutbildung oder betrifft die Gesamtheit des weißen, roten und thrombocyitären Blutbildes. Beispiele dieses Zusammenwirkens zwischen Milz- und Knochenmarksfunktion geben Krankheiten wie z. B. der Morbus maculosus Werlhoff und die Kugelzellanaemie. In vielen solcher Krankheitsfälle bessert sich das Befinden der Patienten schlagartig nach der Milzextirpation und man registriert nach der Operation ein normales Blutbild als Ausdruck einer normalisierten Knochenmarksfunktion.

In keiner der bisherigen Untersuchungen konnte allerdings die Struktur des Milzhemmstoffs nachgewiesen werden. Aus Untersuchungen von BOCK und FRENZEL geht

jedoch hervor, daß die Milz eine eindeutige Hemmwirkung auf das Knochenmark ausübt, denn nach Milzverlust registrierten sie eine über Jahre bestehende gesteigerte myeloische Funktion des Knochenmarks. Ferner konnten sie zeigen, daß sich bei Kaninchen nach Unterbindung der v. lienalis und der vv. coronariae ventrikuli regelmäßig eine Knochenmarkshemmung einstellte, bestehend aus mehrwöchigem Absinken der Erythrocyten, Granulocyten und Thrombocyten. Die Granulocytenverminderung wurde über mehrere Monate beobachtet und ließ sich erst nach Zufuhr leukotaktisch wirkender Stoffe wieder beseitigen.

Die Erklärung dieses Ergebnisses ist die folgende: Durch Unterbindung der Milzvene und durch die daraus resultierende Umleitung des Milzvenenblutes um den Leberfilter gelangt ein "Milzwirkstoff" direkt in den großen Kreislauf und erreicht das Knochenmark in einer höheren Konzentration als gewöhnlich. Die physiologische Wirkung dieses Milzwirkstoffes auf das Knochenmark wird jetzt nach Umgehung der Leber deutlicher als nach Leberpassage spürbar. Die Wirkung besteht in einer wochenlang anhaltenden Verminderung aller aus dem Knochenmark entstammenden Blutzellen, während die Lymphocytenwerte bis auf einen geringen postoperativen Anstieg keine Besonderheiten zeigen.

Nach HEILMEYER hat die Regulierungsfunktion der Milz einen echten hormonalen Charakter, ohne daß es jedoch gelungen wäre, das Milzhormon darzustellen. Die Milz spielt für die Erhaltung des Gleichgewichts in der Verteilung des weißen Blutbildes eine Rolle, ohne daß allerdings ihre genaue Funktion endgültig definierbar wäre.

b) Vegetative Regulationszentren und peripheres Blutbild.

Die Erhaltung der Gleichmäßigkeit des normalen Blutbildes ist eng verknüpft mit anderen vegetativ geregelten Reaktionen des Körpers, wie der Regulation des Wärmehaushalts, des Säure-Basen-Gleichgewichts und des Blutzuckerspiegels. Dieser Feststellung von HOFF, daß es auf Grund nervöser Reize zu Veränderungen verschiedenster Art im peripheren Blut kommt, konnte ROSENOW hinzufügen, daß es durch Reizungen einzelner Hirngebiete zu Veränderungen z.B. der Körpertemperatur und der Blutleukocytenwerte kommen kann, andererseits aber Hyperthermie und Leukocytose-Werte nicht streng parallel laufen müssen. Durch Verletzung einzelner Hirnanteile können Verschiebungen in Leukocytenzahl und -zusammensetzung hervorgerufen werden, ohne zwangsläufig mit Fieber einherzugehen. Untersuchungen am Gehirn nach Hirnstichen ergaben, daß nur Verletzung von Thalamus, Hypothalamus und Striatum zu charakteristischen Leukocytosen und Hyperthermien führten, während Irritation anderer Hirnteile ohne Leukocytose blieb. Das Striatum scheint besondere Bedeutung für die Bewegungen der weißen Blutkörperchen zu haben. Aufschlüsse über den weiteren Verlauf der Leukocytenregulation geben Versuche von HOFF und LINHARDT, die gesunden Versuchstieren den Bakterienstoff Pyripher injizierten und regelmäßig eine stets gleich verlaufende Leukocytose erreichten. Wurde diesen Tieren nun nach Pyripher-Gabe das Halsmark durchtrennt, erfolgte diese Leukocytose nicht. Daraus war zu schließen, daß die Regulation des weißen Blutbildes über Nervenfasern im Halsmark verlief. Bei weiteren Rückenmarksdurchtrennungen in verschiedenen Höhen konnte KOMIYA zeigen, welchen Verlauf die Nervenfasern nehmen, die die Regulation des weißen Blutbildes leiten.

Beim Kaninchen verlaufen vom 3. Brustnervenpaar bis zum 3. Lendennervenpaar 13 Nervenpaare mit Fasern, die die Leukocytenbewegung beeinflussen. Weiterhin stellte KOMIYA fest, daß die 7 cranialen Nervenpaare mit dem n. splanchnikus maior, die 5 darunterliegenden mit dem n. splanchnikus minor ziehen und das unterste 13. Paar allein verläuft. Für alle 13 Paare ist das ganglion coeliacum der gemeinsame Treffpunkt, um von dort zur Milz, Leber und zum Darm zu verlaufen.

Jetzt entsteht die Frage, welcher Zusammenhang zwischen den über den plexus coeliacus innervierten Organen Leber und Milz und dem haemopoetischen System im Knochenmark besteht. Gibt es nervöse Regulationswege zwischen den Schaltzentren im Zwischenhirn und dem Knochenmark oder werden von Leber und Milz auf Grund nervöser Reize Wirkstoffe ausgeschüttet, die die Blutbildung beeinflussen?

BEER fand heraus, daß beide Wege beschritten werden. Der erste nervale Weg verläuft vom Zwischenhirn über das Rückenmark und den Grenzstrang, um mit peripheren Nerven und Blutgefäßen das Knochenmark zu erreichen.

Die zweite Möglichkeit der Regulation über gewisse blutregulierende Wirkstoffe fand BEER an Hand von Versuchen mit Parabiosetieren, die durch eine Bauchhöhle miteinander verbunden waren, aber getrennte Blutkreisläufe und Nervensysteme hatten. Wurde jetzt ein Tier durch Lufteinblasen in die Hirnventrikel zentral gereizt, so trat bei beiden Tieren eine Leukocytose auf. Wurden hingegen bei diesen Versuchen die nn. splanchnici durchschnitten, so blieb die Leukocytose aus.

Auch von anderen Forschern wurden auf Grund verschiedener Versuche Wirkstoffe aus Milz und Leber mitverantwortlich gemacht für den Einfluß auf das blutbildende Mark. KOMIYA nannte diesen die Blutbildung beeinflussenden Stoff Poetin, dessen Entstehungsort und Struktur allerdings nicht aufgeklärt ist. Es ist lediglich

bekannt, daß nach Splenektomie in der Leber vermehrt Poetin gebildet wird, die Milz also nicht unbedingt für die Poetin-Bildung nötig ist. Ebenso sind leukopenisch wirkende Stoffe bekannt, wie z.B. das Adrenalin.

Auf Injektion dieses Hormons antworten gesunde Tiere nach einer kurzzeitigen Leukocytose mit einer lange dauernden Leukopenie, während Tiere mit durchtrenntem Halsmark diese Leukopenie vermissen lassen. Dieses Absinken der weißen Blutkörperchen wurde bei halsmarkdurchtrennten Tieren allerdings auch erreicht, wenn ihnen Serum von gesunden Tieren injiziert wurde, die die sich gerade in einer leukopenischen Phase nach Adrenalinapplikation befanden.

Auch diese Versuche von KOMIYA sprechen für das Vorhandensein eines Wirkstoffes, der die Haemopoese beeinflusst.

Das Zusammenspiel zwischen vegetativen Zentren im Zwischenhirn, die Reizübertragung aus dem Zwischenhirn über das Rückenmark und periphere Nerven zu Leber und Milz und die dort gebildeten Poetine scheinen nach allen bisher erwähnten Versuchen wichtig zu sein, um die Regulation des weißen Blutbildes zu ermöglichen.

c) Das weiße Blutbild nach verschiedenen Reizstoffen.

Es sind viele Reize bekannt, mit deren Hilfe Veränderungen in Zahl und Zusammensetzung des weißen Blutbildes hervorgerufen werden können. Neben Wärmestich, Lufteinblasungen in die Hohlraumssysteme des Gehirns und Injektion körperfremden Eiweißes gibt es auch die Möglichkeit, Bakterienstoffe in den tierischen oder menschlichen Organismus zu injizieren, um damit Leukocytosen zu provozieren.

Moeschlin hat die Erfahrung, daß nach Applikation des Bakterienstoffes Pyrifera charakteristische Leukocytenverlaufskurven zu beobachten sind, benutzt, um zu der ersten

klinischen Funktionsprüfung des leukopoetischen Knochenmarksanteiles zu kommen.

Bei Pyrifer handelt es sich um abgetötete, nicht pathogene Coli-Bakterien. Den die Leukocytose bewirkenden Vorgang nach Pyrifer-Injektion muß man sich nach HOFF so vorstellen, daß die Bakteriestoffe eine Reizwirkung auf das Zwischenhirn ausüben, welches wiederum die Ausschüttung von Leukopoetinen aus dem Splanchnikusgebiet zur Folge hat.

Die Leukocytosen nach den verschiedensten Reizen oder nach einer gewöhnlichen Infektion folgen fast immer der biologischen Leukocytenkurve SCHILLINGS, die sich in drei aufeinanderfolgenden Phasen abspielt.

Der zunächst auftretenden neutrophilen Kampfphase folgt eine monocytäre Abwehr- oder Überwindungsphase und eine eosinophile, lymphocytäre Heilphase. Die verstärkte Ausschüttung von Leukocyten aus dem Knochenmark nach Infektionen oder künstlich provozierten Reizzuständen ist nach MOESCHLIN wahrscheinlich auf eine Zunahme der Mitosenzahl, eine Abnahme der Mitosendauer und eine Verkürzung der Ausreifungsdauer zurückzuführen. Die Beobachtung, daß bei Infektionen im peripheren Blutbild eine Linksverschiebung, im Knochenmark dagegen eine Rechtsverschiebung auftritt, spricht dafür.

Die Methode der MOESCHLIN'schen Knochenmarkfunktionsprüfung ist folgende:

Beim Patienten wird morgens nüchtern ein weißes Blutbild angefertigt und sofort danach werden 25 IE Pyrifer injiziert (i.v.). Dann werden 2, 4, 6, 8 und 24 Stunden p.i. die Leukocytenwerte kontrolliert. Im Normalfall erfolgt 2 Std. nach der Pyrifer-Injektion ein geringgradiger Abfall der Leukocytenwerte mit einem nachfolgenden steilen Anstieg der weißen Blutkörperchen. Der Höhepunkt der Leukocytose ist i.a. nach 4-6 Std. erreicht, während nach 24 Std. die Ausgangswerte vom Tag zuvor in etwa wieder vorliegen.

Die Leukocytenverlaufskurve ist in den Normalfällen eingipflig.

Mit diesem Test entwickelte MOESCHLIN die erste Methode, um eine Knochenmarksinsuffizienz aufzudecken.

II. Eigene Versuche.

a) Fragestellung.

In einer Arbeit von STREICHER und Kirmeß wurde die Moeschlin'sche Knochenmarksfunktionsprüfung an Ratten durchgeführt, nachdem diesen Tieren vor der Pyrriferinjektion der Plasma-Expander Macrodex 6 % gegeben worden war. Es fand sich dabei, daß ein großer Teil der Versuchstiere bis zu drei Tage nach der Macrodex-Infusion keine normale Reaktion auf Pyrrifer erkennen ließ. Die den Ratten verabfolgte Macrodex-Menge entsprach etwa einer Menge von 1-2 Litern bei einem normalgewichtigen Menschen. Diese Ergebnisse lassen nun die Vermutung aufkommen, daß die leukocytaire Abwehr nach Gabe von Macrodex 6 % geschwächt ist. Da aber dieser Plasma-expander häufig verwandt wird, um bei Patienten im Schock oder nach Operationen den Kreislauf aufzufüllen, erhebt sich die Frage, ob beim Menschen ähnlich wie bei den Versuchstieren eine Unterdrückung der leukocytairen Abwehrreaktion nach Infusion des makromolekularen Blut-ersatzmittels festzustellen ist. Eine abgeschwächte Reaktion nach Macrodex 6 %, die sich in einem atypischen Kurvenverlauf der Knochenmarksfunktionsprüfung äußern würde, wäre gleichbedeutend mit einer geschwächten Abwehrfähigkeit des Patienten gegen Infektionen, die beim kranken Menschen gefürchteter sind als beim Gesunden.

Ob diese unerwünschte Nebenreaktion nach Macrodex 6 % beim Menschen auftritt oder nicht, versucht die vorliegende Arbeit zu beantworten.

b) Versuchsverlauf.

Zunächst wurde eine Kontrollgruppe von 13 Personen in den Versuch genommen, bei denen ohne vorherige Macrodex-Infusion der Moeschlin-Test durchgeführt wurde. Es handelte sich dabei um Patienten im Alter von 14 bis 76 Jahren, die wegen Becken- und Unterschenkelfrakturen, Prostataadenomen, Comotio, Paraphimose und Prellungen in chirurgisch-stationärer Behandlung waren.

Eine zweite Versuchsgruppe bestand aus 30 Patienten im Alter zwischen 19 und 71 Jahren, denen am Nachmittag vor der Knochenmarkfunktionsprüfung nach Moeschlin 500 ml Macrodex 6% infundiert wurden.

Die dritte Patientengruppe bestand aus 20 Personen im Alter zwischen 21 und 75 Jahren, die am Nachmittag vor dem Moeschlin-Test 1000 ml Macrodex verabfolgt bekamen.

In den jeweiligen Versuchsreihen wurden die Patienten nach Alter zu verschiedenen Gruppen zusammengefaßt, für jeden einzelnen eine Leukocytenverlaufskurve angefertigt und eine Durchschnittsverlaufskurve jeder Patientengruppe angelegt.

Der Kurvenverlauf der Leukocytenbewegung wurde einmal in absoluten Werten und ein zweites Mal in Prozentzahlen ausgedrückt, wobei die Nüchternwerte vor Beginn des Moeschlin-Tests jeweils mit 100 % bezeichnet werden.

Versuchsbeschreibung

Versuchsgruppe I

Bei diesen Patienten wurde ohne vorherige Macrodex-Gabe der Moeschlin-Test gemacht. Die Versuchsgruppe besteht aus 13 Patienten, die in 4 Gruppen entsprechend ihres Alters unterteilt wurden.

Die sich während des Versuchsverlaufs von 24 Stunden ergebenden Leukocytenzahlen sind in den Tabellen 1-4 für die jeweiligen Altersgruppen angegeben.

Die Leukocytenbewegungen im peripheren Blut sind graphisch in den Kurven 1-4 dargestellt, wobei die eine Kurve den Leukocytenverlauf in absoluten Werten angibt, die andere Kurve den prozentualen Anstieg der weißen Blutkörperchen während des Knochenmarkstests registriert. Der Ausgangswert der Kurven entspricht dem morgendlichen Nüchternwert vor Versuchsbeginn, der mit 100 % angesetzt ist.

Tabelle 1 (dazu Kuve 1)

Probanden	nüchtern	2Std.	4Std.	6Std.	8Std.	24Std.
1) 68 Jahre	3600	3000	5700	5800	5600	3400
2) 52 Jahre	4300	4200	4900	5800	4200	3800
3) 57 Jahre	4700	4600	5900	5000	5400	4300

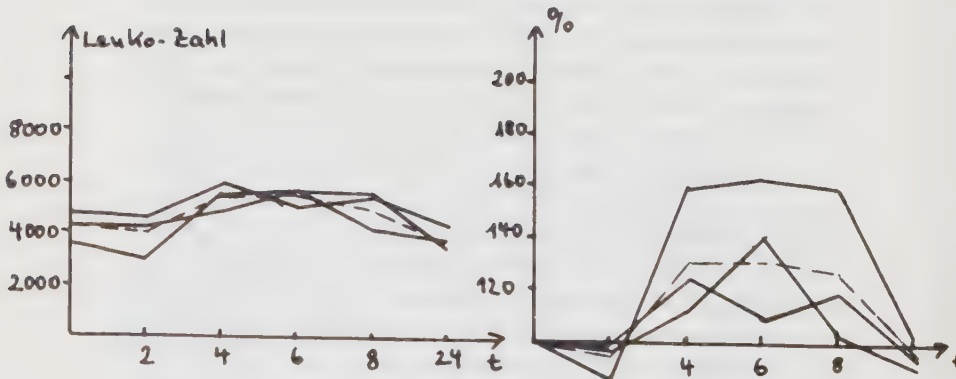


Tabelle 2 (dazu Kurve 2)

Probanden	nüchtern	2Std.	4Std.	6Std.	8Std.	24Std.
1) 72 Jahre	5900	4600	9000	7400	7200	5900
2) 76 Jahre	6400	5100	7200	8400	8200	7600
3) 76 Jahre	6500	6100	6600	9000	7300	6300

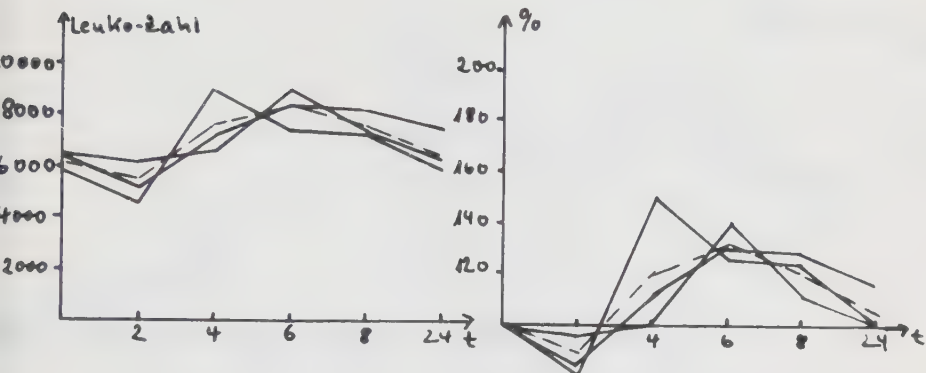


Tabelle 3 (dazu Kurve 3)

Probanden	nüchtern	2Std.	4Std.	6Std.	8Std.	24Std.
1) 29 Jahre	4000	3500	4900	12200	15600	4600
2) 22 Jahre	5800	4200	11300	12000	10900	5600
3) 21 Jahre	4400	3500	10900	7400	5700	4800
4) 24 Jahre	2700	2100	5200	5200	7700	3600

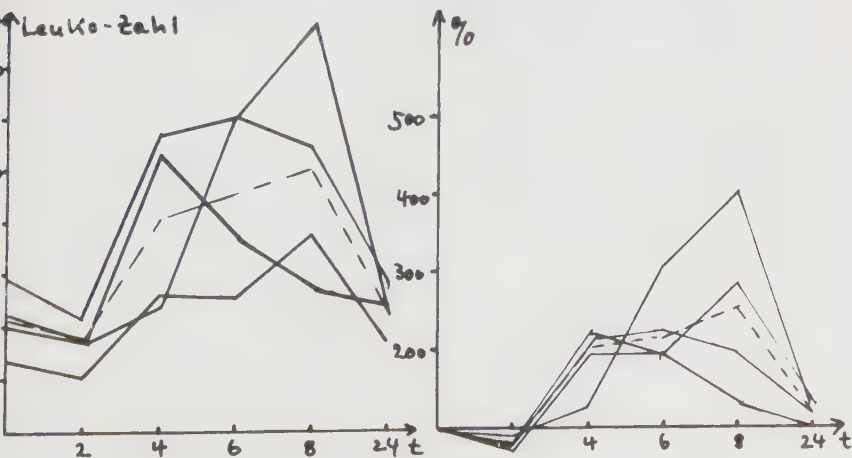
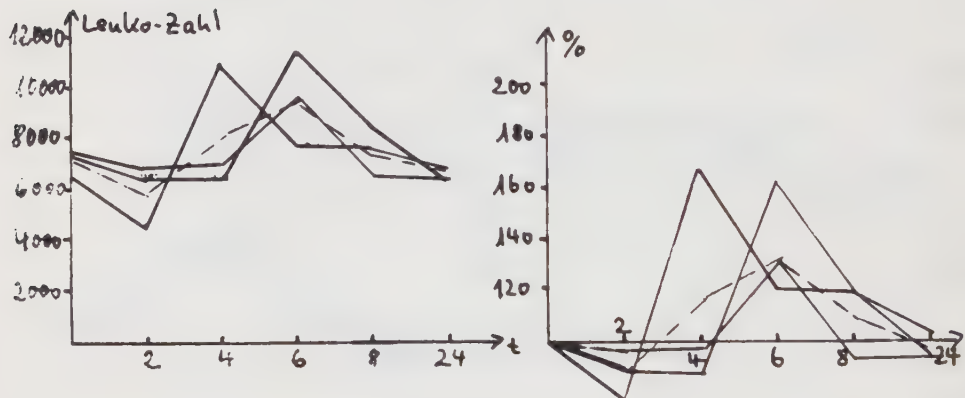


Tabelle 4 (dazu Kurve 4)

Probanden	nüchtern	2Std.	4Std.	6Std.	8Std.	24Std.
1) 14 Jahre	6600	4500	10800	7800	7600	6800
2) 14 Jahre	7200	6400	6400	11300	8400	6300
3) 15 Jahre	7300	6800	6900	9700	6400	6300



Versuchsgruppe II

In dieser Gruppe sind 30 Patienten wiederum nach Alter in sieben Untergruppen zusammengefaßt, wobei jede dieser Untergruppen zwischen drei und sechs Personen umfaßt.

Jedem dieser 30 Probanden wurde am Nachmittag vor dem Moeschlin-Test 500 ml MacroDEX 6 % infundiert, am nächsten Morgen wurde die Knochenmarksfunktionsprüfung durchgeführt. Sieben dieser dreißig Patienten wurden zu diesem Test nach der Nüchternblutentnahme 25 IE Pyripher i.v. gegeben, die restlichen dreiundzwanzig Probanden wurden nur mit 20 IE Pyripher behandelt, weil sich ergeben hatte, daß nach 25 IE sich zu häufig hohe Temperaturen einstellten, die den Patienten nicht zugemutet werden sollten. Die Leukocytenverlaufskurven waren bei den Personen mit den reduzierten Pyripher-Dosen nicht verschieden von denen mit 25 IE Pyripher, jedoch waren Fieberreaktionen seltener zu verzeichnen.

Die Leukocytenbewegungen im Blut dieser zweiten Versuchsgruppe sind in den folgenden Tabellen 5 bis 11 wiedergegeben, zu denen die gleich bezifferten Kurven gehören. Die graphische Darstellung ist entsprechend der bei der Versuchsgruppe I.

Tabelle 5 (dazu Kurve 5)

Probanden	nüchtern	2Std.	4Std.	6Std.	8Std.	24Std.
1) 19 Jahre	4400	6000	7600	7400	8600	4800
2) 30 Jahre	5800	7500	7500	9000	7400	6100
3) 25 Jahre	5200	5000	7700	6200	10500	5000

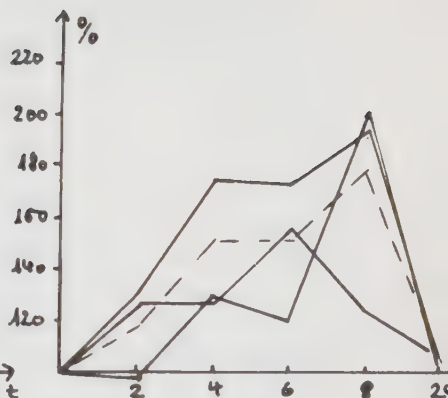
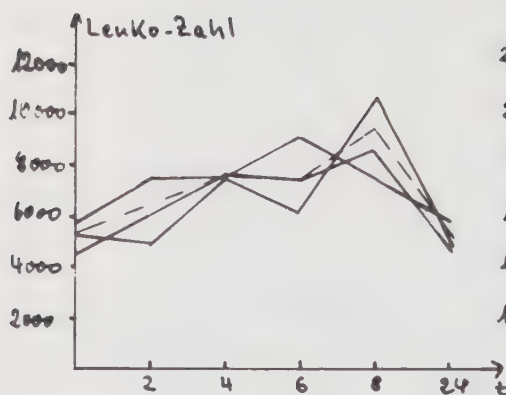


Tabelle 6 (dazu Kurve 6)

Probanden	nüchtern	2Std.	4Std.	6Std.	8Std.	24Std.
1) 35 Jahre	8100	7200	12500	13400	13500	9100
2) 45 Jahre	3300	2300	4500	6700	3900	4400
3) 45 Jahre	5600	5000	6200	6900	7100	4000
4) 40 Jahre	3200	4800	4900	4600	2800	3400

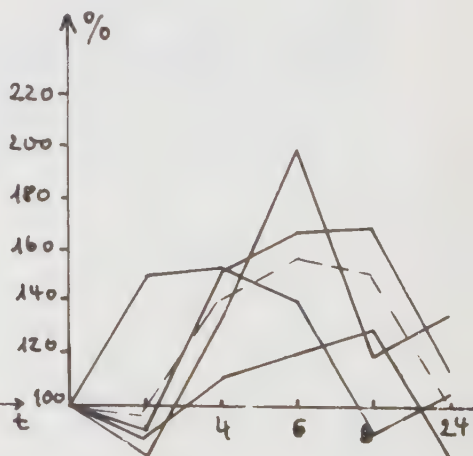
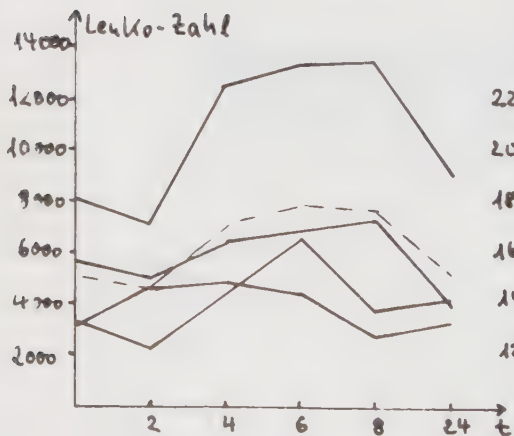


Tabelle 7 (dazu Kurve 7)-

Probanden	nüchtern	2Std.	4Std.	6Std.	8Std.	24Std.
1) 61 Jahre	4200	5300	6200	9800	12700	4300
2) 65 Jahre	3400	3700	4200	6200	6900	3800
3) 61 Jahre	4600	4400	6800	8900	9100	4900
4) 63 Jahre	5900	6100	7300	9000	8900	6000
5) 71 Jahre	5400	5300	7800	9000	9800	5300

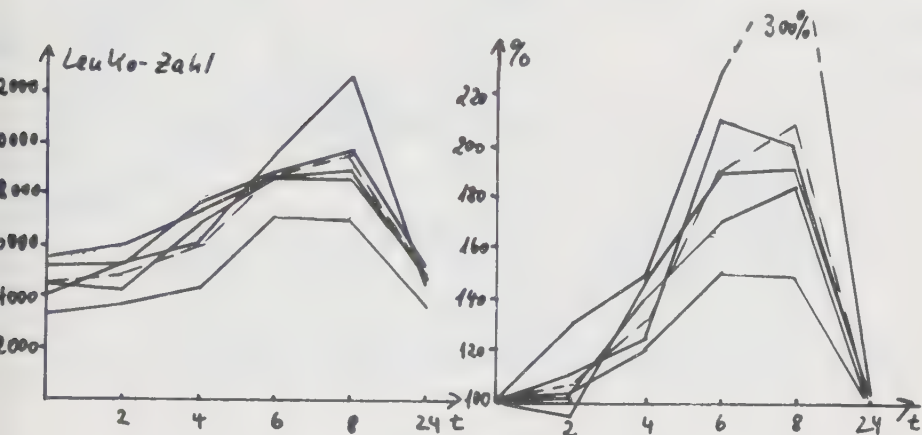


Tabelle 8 (dazu Kurve 8)

Probanden	nüchtern	2Std.	4Std.	6Std.	8Std.	24Std.
1) 46 Jahre	3400	3600	7000	9600	11900	3700
2) 42 Jahre	6600	6000	7400	9800	10500	6400
3) 58 Jahre	6600	7100	7400	8100	10700	6600
4) 56 Jahre	6300	6700	8200	11100	10400	6600
5) 52 Jahre	6100	6200	7800	9700	8800	5000
6) 53 Jahre	5800	6400	8800	9300	10600	6400

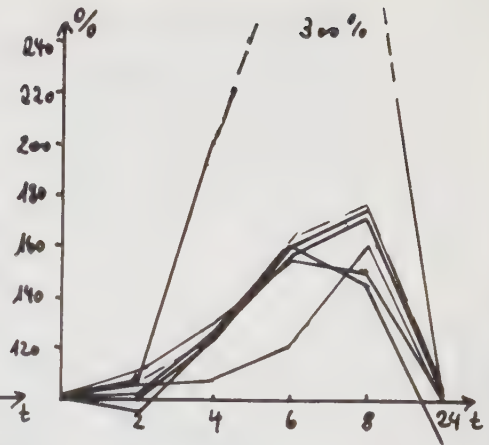
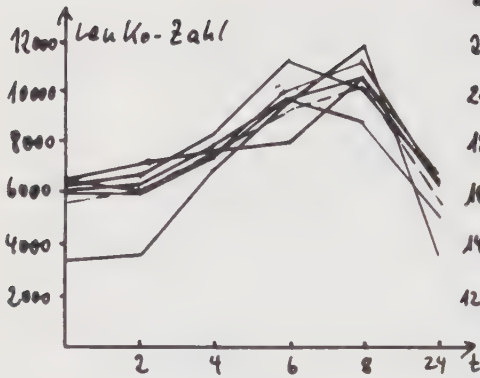


Tabelle 9 (dazu Kurve 9)

Probanden	nüchtern	2Std.	4Std.	6Std.	8Std.	24Std.
1) 23 Jahre	4300	4400	4700	8200	8500	4500
2) 19 Jahre	4700	4600	5900	9600	9900	4500
3) 22 Jahre	6700	6500	7200	9200	12800	7100
4) 21 Jahre	5200	5100	6900	8800	10900	5400

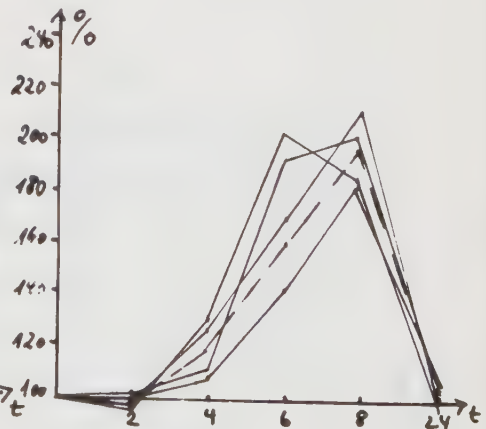
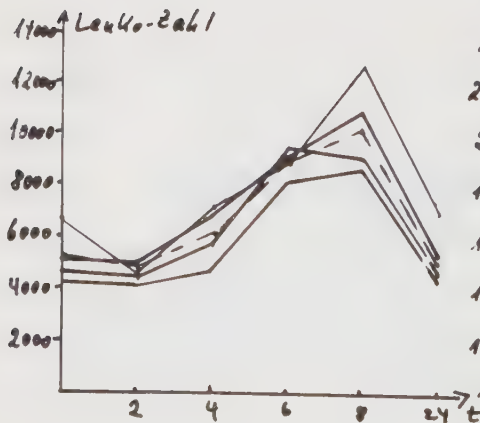


Tabelle 10 (dazu Kurve 10)

Probanden	nüchtern	2Std.	4Std.	6Std.	8Std.	24Std.
1) 31 Jahre	6000	5800	6800	10000	11700	6200
2) 30 Jahre	5500	5500	6100	9200	9400	4300
3) 26 Jahre	5100	5200	7800	9600	9500	5400
4) 25 Jahre	5400	5800	8200	9900	8900	4800

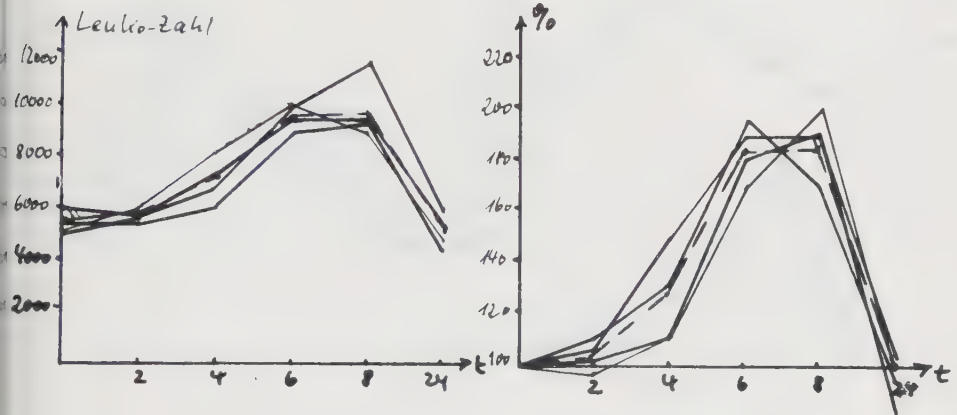
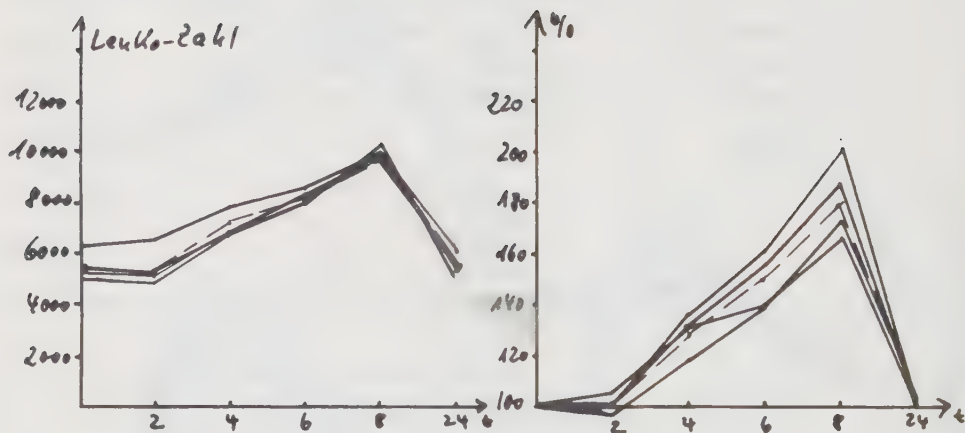


Tabelle 11 (dazu Kurve 11)

Probanden	nüchtern	2Std.	4Std.	6Std.	8Std.	24Std.
1) 23 Jahre	6200	6600	7800	8500	10000	6000
2) 25 Jahre	5700	5300	6900	8000	9800	5600
3) 23 Jahre	5000	4800	6800	8000	10100	5200
4) 24 Jahre	5300	5200	6900	8200	9800	5600



Versuchsgruppe III

In dieser letzten Versuchsgruppe schließlich sind zwanzig Patienten in fünf Untergruppen zu je vier Probanden zusammengefaßt. Die Tabellen 12 bis 16 mit den dazugehörigen Kurven zeigen die Leukocytenbewegungen bei diesen Personen, die am Nachmittag vor der Moeschlin'schen Knochenmarkfunktionsprüfung 1000 ml Macro-dex 6 % infundiert bekamen.

Die zeichnerische Darstellung der Leukocytenverläufe ist ebenso wie bei den vorhergegangenen Versuchsgruppen.

Tabelle 12 (dazu Kurve 12)

Probanden	nüchtern	2Std.	4Std.	6Std.	8Std.	24Std.
1) 24 Jahre	6400	6600	7400	7900	11200	6200
2) 29 Jahre	5800	5900	6700	7600	9900	5300
3) 21 Jahre	4900	4800	5500	6100	9100	5100
4) 27 Jahre	5900	5900	6300	8700	10200	6100

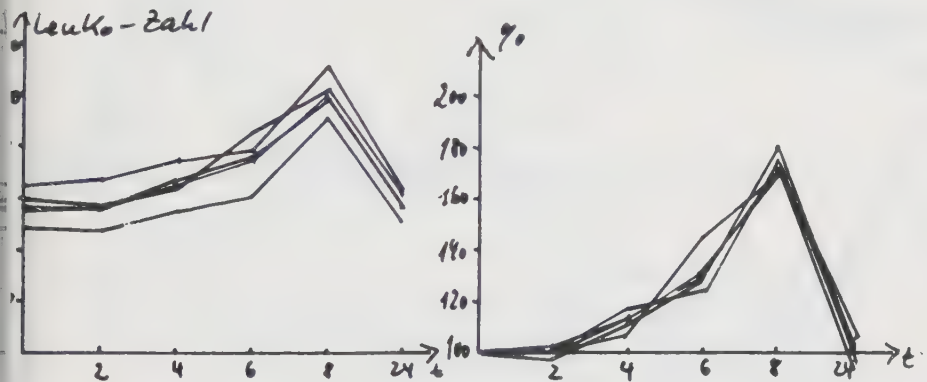


Tabelle 13 (dazu Kurve 13)

Probanden	nüchtern	2Std.	4Std.	6Std.	8Std.	24Std.
1) 42 Jahre	6200	6400	7300	8200	11900	6100
2) 35 Jahre	5200	5300	6500	7400	9700	4900
3) 41 Jahre	5700	5500	6300	6900	9900	5800
4) 45 Jahre	6200	6100	6900	7400	12200	5900

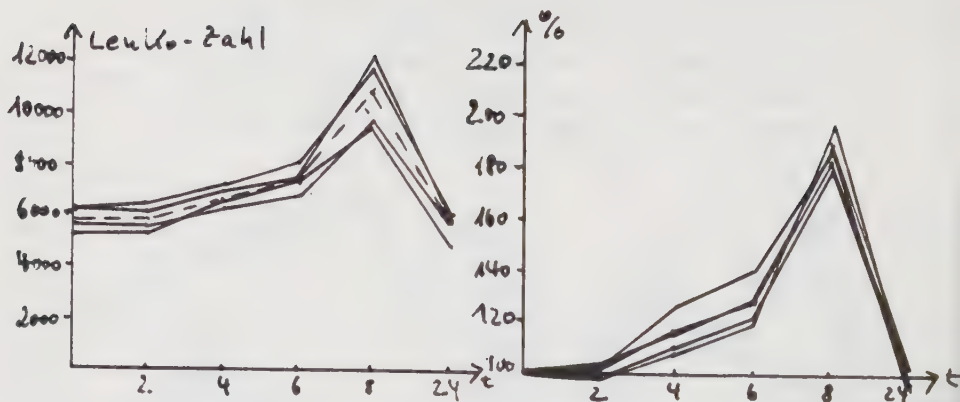


Tabelle 14 (dazu Kurve 14)

Probanden	nüchtern	2Std.	4Std.	6Std.	8Std.	24Std.
1) 49 Jahre	6100	6300	6900	7800	10900	6200
2) 47 Jahre	5600	5700	6500	7900	9800	5500
3) 55 Jahre	4900	5100	6200	6300	7900	4500
4) 54 Jahre	3900	4100	5600	6300	8200	4100

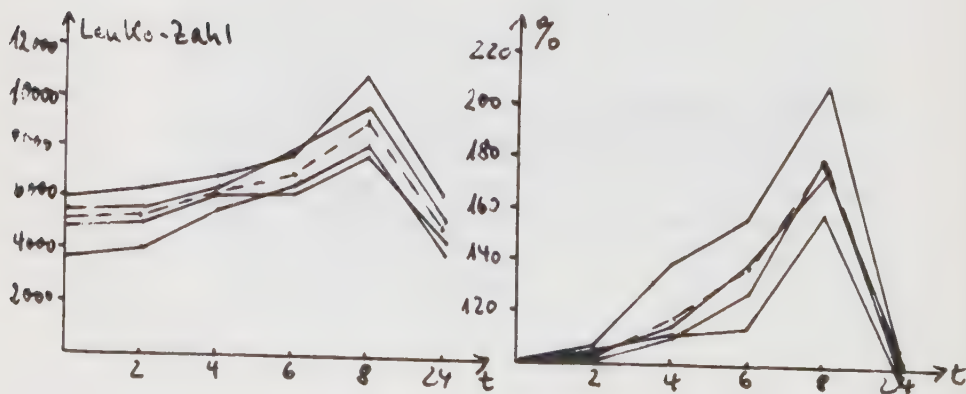


Tabelle 15 (dazu Kurve 15)

Probanden	nüchtern	2Std.	4Std.	6Std.	8Std.	24Std.
1) 62 Jahre	4300	4400	4900	5700	8000	4500
2) 65 Jahre	5400	5500	6200	7600	9800	5300
3) 63 Jahre	6200	6300	6900	7900	11200	6100
4) 67 Jahre	6500	6400	7300	8100	12300	6400

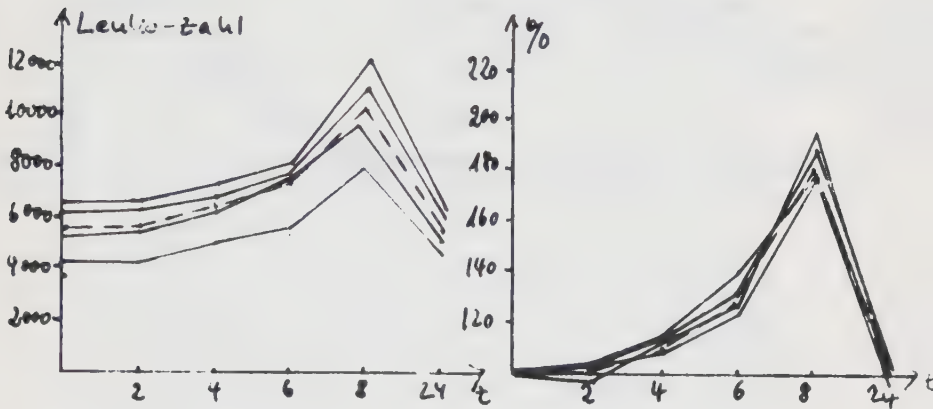
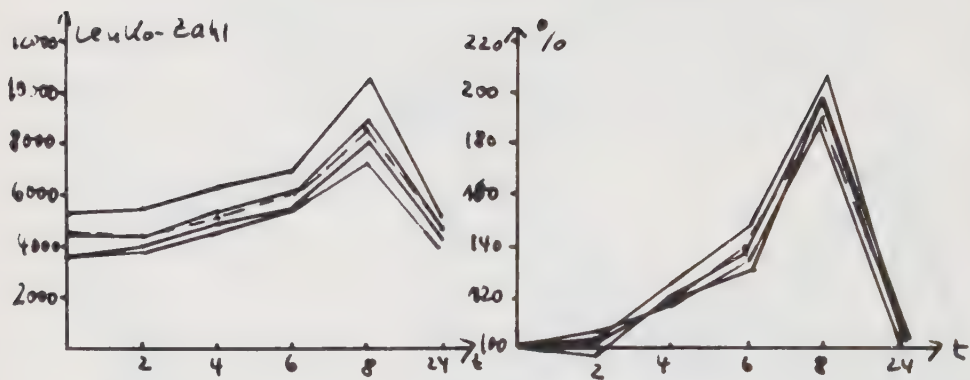


Tabelle 16 (dazu Kurve 16)

Probanden	nüchtern	2Std.	4Std.	6Std.	8Std.	24Std.
1) 69 Jahre	3900	4100	4900	5700	8100	4100
2) 72 Jahre	4500	4400	5300	6100	8900	4500
3) 71 Jahre	5300	5400	6200	6900	10400	5200
4) 75 Jahre	3900	4100	4500	5400	7200	4000



c) Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde mit Hilfe des Knochenmarkfunktionstests nach Moeschlin geprüft, ob veränderte Leukocytenbewegungen im peripheren Blut zu beobachten sind, wenn den Versuchspersonen vor dem Test Macrodex 6 % in Mengen von 500 ml und 1000 ml infundiert wurde, oder ob die Verlaufskurven der weißen Blutkörperchen ähnlich denen sind, die man bei nicht mit Macrodex 6 % vorbehandelten Personen findet. Zunächst untersuchen wir die Reaktionen von 13 nicht mit dem aus Dextran bestehenden Plasmaexpander behandelten Personen.

Aus den Tabellen und Kurven 1 bis 4 geht hervor, daß die Leukocytenbewegungen bei diesen Versuchspersonen entsprechend denen verlaufen, die Moeschlin in seinem Test als normal angegeben hat.

Bei den einzelnen Versuchsgruppen sanken die Leukowerte 2 Stunden nach der Injektion von 25 IE Pyrufer geringfügig ab, um über einen erhöhten 4-Stundenwert nach 6 bzw. 8 Stunden das Maximum zu erreichen. Nach 24 Stunden waren die Ausgangswerte regelmäßig wieder erreicht. Drückt man den Leukocytenanstieg in Prozent des Nüchternausgangswertes aus, so ergeben sich Erhöhungen im Gipfel der Leukocytose von 130 bis 225 % gegenüber dem Nüchternwert, wenn man diesen mit 100 % ansetzt.

Diese Leukocytenbewegungen treten gesetzmäßig bei allen 13 Probanden auf, sodaß deren Kurven als Vergleichswerte gegenüber den Personen genommen werden können, die mit Macrodex 6 % vorbehandelt wurden.

Die Durchschnittswerte der weißen Blutkörperchen bei der in 4 Untergruppen aufgeteilten ersten Versuchsgruppe lagen bei:

Gruppe 1 (Kurve 1): 3 Patienten von 52 bis 68 Jahre.

Nüchtern-Wert	Maximal-Wert	Anstieg in %
4200 (= 100 %)	5550	130 %

Gruppe 2 (Kurve 2): 3 Patienten von 72 bis 76 Jahre.

Nüchtern-Wert	Maximal-Wert	Anstieg in %
6300(=100 %)	8300	130 %

Gruppe 3 (Kurve 3): 4 Patienten von 21 bis 29 Jahre.

Nüchtern-Wert	Maximal-Wert	Anstieg in %
4200(=100 %)	10000	225 %

Gruppe 4 (Kurve 4): 3 Patienten von 14 bis 15 Jahre.

Nüchtern-Wert	Maximal-Wert	Anstieg in %
7400(=100 %)	9600	130 %

Als nächste Versuchsgruppe betrachten wir die 30 Patienten, die am Nachmittag vor dem Knochenmarkfunktionstest nach Moeschlin 500 ml MacroDEX 6 % infundiert bekamen. Nur 7 der 30 Probanden bekamen die Testdosis von 25 IE Pyriferron, die übrigen 23 Patienten bekamen 20 IE injiziert.

Wertet man nun die Leukocytenbewegungen bei diesen Versuchspersonen aus, so kann man feststellen, daß bei jedem dieser Probanden ein regelrechter Kurvenverlauf im Sinne von Moeschlin besteht. 2 Stunden nach der Pyriferron-Injektion kam es zwar nicht in allen Fällen, aber doch etwa bei der Hälfte der Personen zu einem geringfügigem Abfall der weißen Blutkörperchen in der Peripherie. Ihm folgte ein steiler Anstieg bis zur 6., bzw. 8. Stunde post injectionem.

Bei 26 von 30 Patienten lag das Maximum der Leukocytose bei 8 Stunden und betrug, den Nüchternwert wieder mit 100 % angesetzt, zwischen 150 und 210 %.

Die durchschnittlichen Nüchternwerte der einzelnen Untergruppen der II. Versuchsgruppe, in denen mehrere Patienten entsprechend ihres Alters eingeordnet waren, lagen zwischen 4700 und 5800 Leukocyten pro cmm Blut, die Maximalwerte im Verlauf des Versuchs zwischen 7900 und 10500.

Verglichen mit den durchschnittlichen Leukocytenwerten im Maximum des Versuchs bei den 13 unbehandelten Probanden, die nach 6 bis 8 Stunden Werte zwischen 5550 und 10000 Leukocyten pro cmm Blut erreichten, was einem prozentualen Anstieg von 130 bis 225 % entspricht, sind die Zahlen bei den mit 500 ml Macrodex 6% vorbehandelten Personen etwa ähnlich, es wurden nämlich Maximalwerte erreicht, die zwischen 7900 und 10500 lagen, was einen prozentualen Anstieg von 155 bis etwa 200 % bedeutet, den Nüchternwert wieder mit 100 % zu Grunde gelegt. Da auch die Leukocyten spitzen nach 6 bis 8 Stunden erreicht wurden, kann man sagen, daß die 30 mit Macrodex 6 % vorbehandelten Patienten keine wesentlichen Unterschiede in ihrer Reaktion gegenüber den unbehandelten Probanden zeigten.

Betrachtet man nun die letzte Versuchsgruppe von 20 Personen im Alter von 21 bis 75 Jahren, die in insgesamt 5 Untergruppen zu je 4 Patienten entsprechenden Alters aufgeteilt wurden, so ergibt sich Folgendes: Auch bei diesen 20 Probanden verliefen die Leukocytenkurven entsprechend dem von Moeschlin angegebenen Beispiel. Nach einem anfänglichen geringem Abfall der Leukocytenzahlen 2 Stunden nach Injektion von Pyrifor stiegen die Werte der weißen Blutkörperchen nach 4 und 6 Stunden kontinuierlich an, um nach 8 Stunden p.i. die Maximalwerte zu erreichen. Die Ausgangswerte waren nach 24 Stunden in etwa wieder erreicht. Die durchschnittlichen Ausgangswerte der einzelnen Gruppen lagen zwischen 4400 und 5750 Leukocyten pro cmm Blut, die durchschnittlichen Maximalwerte zwischen 8650 und 10900, was Anstiegen von 175 bis 195 % entspricht, den Nüchternwert wieder mit 100 % angesetzt.

Im einzelnen ergaben sich für die 5 Untergruppen der III. Versuchsgruppe folgende Leukocytenzahlen:

Gruppe 12(Kurve 12):4 Patienten von 21 bis 29 Jahre.

Nüchtern-Wert	Maximal-Wert	Anstieg in %
5750(=100 %)	10100	175 %

Gruppe 13(Kurve 13):4 Patienten von 35 bis 45 Jahre.

Nüchtern-Wert	Maximal-Wert	Anstieg in %
5800(=100 %)	10900	188 %

Gruppe 14(Kurve 14):4 Patienten von 47 bis 55 Jahre.

Nüchtern-Wert	Maximal-Wert	Anstieg in %
5100(=100 %)	9200	180 %

Gruppe 15(Kurve 15):4 Patienten von 62 bis 67 Jahre.

Nüchtern-Wert	Maximal-Wert	Anstieg in %
5600(=100 %)	10300	184 %

Gruppe 16(Kurve 16):4 Patienten von 69 bis 75 Jahre.

Nüchtern-Wert	Maximal-Wert	Anstieg in %
4400(=100 %)	8650	195 %

Vergleicht man diese Probandengruppe mit den unbehandelten und mit den mit 500 ml Macrodex 6% behandelten Patienten, so kann man wiederum sagen, daß weder im Verlauf der Leukocytenausschüttungskurve noch in der Zahl der im Maximum der Leukocytose erreichten Werte noch im prozentualen Anstieg der Zahl der weißen Blutkörperchen grundlegende Unterschiede zwischen den drei Versuchsgruppen festzustellen sind.

Lediglich zweierlei ist zu beobachten, nämlich:

- 1). bei den mit Macrodex 6 % vorbehandelten Personen tritt der initiale Leukocytenabfall 2 Stunden nach der Pyrifor-Injektion seltener auf als bei der ohne Macrodex 6 % vorbehandelten Vergleichsgruppe.
- 2). bei den Gruppen II und III, insbesondere bei den Patienten mit 1000 ml Macrodex 6 %, trat das Maximum

der Leukocytose regelmäßig erst nach 8 Stunden Versuchsverlauf ein, während bei den Probanden der Vergleichsgruppe I und auch bei einigen der Gruppe II schon nach 6 Stunden die Spitze der Leukocytose erreicht war.

Jedoch ist die Intensität der Leukocytenausschüttung in allen drei Versuchsgruppen ähnlich groß, wie an Hand der Kurven und Tabellen dargestellt.

III. Zusammenfassung.

Die Knochenmarksfunktionsprüfung nach Moeschlin erlaubt es, die Leukocytenausschwemmung aus den blutbildenden Knochenmarksanteilen ins periphere Blut zu verfolgen.

Nun ist diese Prüfung nicht ausschließlich bei gesunden Personen von Wichtigkeit, sondern gewinnt erst ihre Bedeutung, wenn untersucht werden soll, welche Krankheiten, Medikamente und dgl. die Ausschwemmung der weißen Blutkörperchen ins Blut beeinflussen. Im Normalfall zeigt sich nach Injektion des Bakterienstoffs Pyrifer eine mehrstündige Leukocytose. Zunächst kommt es 2 Stunden nach Pyrifer-Injektion zu einem geringen Absinken der Leukocytenzahl im peripheren Blut, wonach eine Leukocytose eintritt, die etwa nach 4 bis 8 Stunden ihren Höhepunkt erreicht und z.T. über das Doppelte des Ausgangswertes hinausgeht. Nach 24 Stunden ist in der Regel der Nüchternwert, der vor Beginn des Versuchs zu verzeichnen war, wieder erreicht.

Werden die Patienten 12 Stunden vor dem Moeschlin-Versuch mit 500 ml Macrodex 6 % vorbehandelt, so zeigt die Leukocytenverlaufskurve im Verlauf des Tests keine wesentlichen vom Normalfall abweichenden Besonderheiten. Das gleiche gilt für Patienten, die mit 1000 ml Macrodex 6 % vor dem Knochenmarkstest vorbehandelt wurden. Es sei denn, man wolle die regelmäßig erst nach 8 Stunden auftretende maximale Leukocytose bei den mit Macrodex 6 % vorbehandelten Patienten als verzögerte Ausschwemmung werten. Da aber die Zahl der Probanden nicht groß genug ist, um solche eindeutigen Schlüsse zu ziehen, kann man doch zusammenfassend sagen, daß an Hand des hier geprüften Patientengutes kein einziger Fall zu verzeichnen war, bei dem die Macrodex-Infusion eine eindeutig pathologische Leukocytenverlaufskurve nach dem Moeschlin-Test ergeben hat. Es kann an Hand der hier vorliegenden Versuche gesagt werden, daß keine Zweifel zu bestehen

brauchen,Macrodex 6 % weiterhin als Plasmaexpander bei Patienten zu benutzen,die infolge Unfallschock, Operation oder dgl.in ihrer Abwehrkraft geschwächt sind.

L i t e r a t u r .

- BEER Über die nervös-humorale Regulation
des Blutes.
Fol.haemat.66,222 (1942)
- BOCK und FRENZEL
Splenogene Markhemmung
klin.Wschr.17,1315.(1955)
- HEILMEYER Physiologische Beziehungen zwischen
Milz und Knochenmark
klin.Wschr.33,689 (1955)
- HEILMEYER und GRINZBERG
Über die zentralnervöse Regulation
des Blutes
Arch.Psych.und Z.Neurol.97,719 (1932)
- HOFF Zur pathol.Physiologie des weißen
Blutbildes auf Grund experimenteller
Untersuchungen
Münchener Med.Wschr.3,124.(1930)
- HOFF Über das Zusammenspiel der vegetativen
Regulation
Klin.Wschr.14,519 (1934)
- HOFF Neurohumorale Regulation des Blutes
5.Kongress der Europäischen Gesell-
schaft für Haematologie Freiburg 1955
Springer 1956
- KOMIYA Die zentralnervöse Regulation des
Blutbildes.
Thieme Verlag 1956
- LINKE und STREICHER
Die Bedeutung der Leber und Milz für
die neuro-humorale Regulation der
Leukocyten.
5.Kongress der Europ.Gesellschaft für
Haematologie Freiburg 1955
Springer 1956

- MOESCHLIN Schweizer Med.Wschr.1051 (1946)
- MOESCHLIN Helvetia med.Acta 229 (1946)
- ROSENOW Über den Einfluß der Milz auf die Reaktionsfähigkeit des Knochenmarks
Verh.Dtsch.Gesellsch.Inn.Med.33, 487 (1921)
- ROSENOW Untersuchungen über die zentralvegetative Blutregulation, Hirnstichleukocytose
Zeitschr.exper.Med.64,452 (1929)
- ROSENOW Hirnstammnarkose, Hyperthermie und experimentelle Leukocytose
Klin.Wschr.34,1588 (1930)
- SCHILLING Die Regulation des morphologischen Blutbildes
5.Kongress der Europ.Gesellschaft für Haematologie Freiburg 1955
Springer 1956
- STREICHER Experimentelle Splenektomie in ihrer Wirkung auf Erythrocyten-Regeneration, Leukocyten-Regulation und Blutungsschock.
Langenbecks Archiv klin.Chir.293, 245 (1960)
- HOFF und LINHARDT Über die zentralnervöse Regulation des Blutes
Zschr.f.d.ges.exper.Med.67 (1929)
Heft 3/4
- HOFF Über den Einfluß von Bakterienstoffen auf das Blut
Zschr.f.d.ges.exper.Med.67,(1929)
Heft 5/6
- MOESCHLIN Die Leukocytenkurve nach Pyripher als Knochenmarksfunktionsprüfung
Helv.Acta Med.12,229 (1945)

Lebenslauf

Am 19. Oktober 1941 wurde ich als Kind des Reichsbahnrats Dr. Werner Craney und seiner Ehefrau Ruth, geb. Hantzschmann, in Dresden geboren. Vom Herbst 1948 bis April 1951 besuchte ich die Grundschule in Sayda/Erzgeb. Nach der Übersiedlung nach Herne ging ich dort noch ein Jahr in die Volksschule und wechselte im April 1952 auf das Pestalozzi-Gymnasium über, wo ich im Februar 1961 die Reifeprüfung bestand. Vom SS 1961 bis zum WS 1963/64 war ich an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen immatrikuliert, wo ich im März 1962 die naturwissenschaftliche und im Oktober 1963 die ärztliche Vorprüfung bestand. Im SS 1964 wechselte ich an die Christian-Albrechts-Universität nach Kiel, und vom WS 1964/65 an studierte ich an der Philipps-Universität in Marburg, wo ich auch im Februar 1967 das medizinische Staatsexamen ablegte. Von April bis Juli war ich als Medizinalassistent an der Marburger Universitäts-Hautklinik tätig und seit August 1967 arbeite ich am Evgl. Krankenhaus in Herne in der inneren Abteilung als Medizinalassistent.

Herne, im Januar 1968

Ekkehard Craney

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren
und Dozenten:

in Marburg

Beckmann, Berendes, Bickel, Bommer,
Braun-Falco, Buchholz, Exner, Ganz,
Gedigk, Hamm, Heuser, Hildebrandt,
Jakob, Linneweh, Löhr, Martini, Marx,
du Mesnil de Rochement, Rohen,
Sauer, Siegert, Schleyer, Schmid,
Schürmann, Schwaiger, Streicher.

in Kiel

Bernsmeier, Gärtner, Gräber, Holland,
Huber, Knothe, Lennert, Löhr, Merkel,
Pau, Remmele, Staemmler.

in Tübingen

Barbey, Bartels, Brecht, von Brunn,
Eggstein, Feneis, Gieseler, Gohr-
bandt, Graumann, Groß, Jens, Jerusa-
lem, Jung, Kaufmann, Krüger, Kutscha,
Letterer, Lukas, Möhres, Mörike,
Müller, Nultsch, Rüdorf, Spechter,
Tonutti, Weitzel.

